

**Über den Einfluß von Etacrynsäure
auf die Nierenfunktion bei experimenteller Anurie
nach Hämatinvergiftung**

von

Johann Dillinger

aus

Passau



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der 4. Medizinischen Klinik
der Städt. Krankenanstalten Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. U. Gessler

Über den Einfluß von Etacrynsäure auf die Nierenfunktion bei experimenteller Anurie nach Hämatinvergiftung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Johann Dillinger
aus
Passau

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen - Nürnberg



Dekan: Professor Dr. med. G. Koch
Referent: Professor Dr. med. U. Gessler
Correferent: Professor Dr. med. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 25.1.1972

Herrn Professor Dr. med. U. Gessler gilt mein besonderer Dank für das Thema der Arbeit und für seine sehr freundliche Unterstützung.

Herr Professor Dr. med. L. Demling sei für die Übernahme des Correferats gedankt.

Danken möchte ich noch Herrn Dr. med. K. Schröder und Herrn Dr. med. Hans-Jörg Schmid für ihre großzügige Beratung und Unterstützung.

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft ermöglichte durch finanzielle Unterstützung die Durchführung dieser Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung:	Seite
Definition und Verlauf des akuten Nierenversagens	1
Pathogenetische Faktoren des akuten Nierenversagens	3
Morphologie und Pathogenese des akuten Nierenversagens	5
Das Hämatin und seine Wirkung auf die Niere	9
Die Pharmakologie der Etacrynsäure	10
Fragestellung	13
Methode	
Versuchsanordnung	14
Erläuterungen zur Versuchsmethode	16
Kritik an der Methode	18
Ergebnisse	19
Zusammenfassung der Ergebnisse	28
Diskussion der Ergebnisse	29
Zusammenfassung	37
Literaturnachweis	39

E i n l e i t u n g

Die Niere hat als lebensnotwendiges Organ vielfache Aufgaben zu erfüllen:

1. Ausscheidung von Stoffwechselprodukten, wenn diese eine bestimmte Blutkonzentration übersteigen,
2. Ausscheidung von körperfremden Stoffen, oft erst nach vorheriger Koppelung,
3. Regulation des Salz- und Wasserhaushaltes,
4. Aufrechterhaltung des osmotischen Drucks,
5. Regulation der aktuellen Reaktion (ph-Wert).

Die insuffiziente Niere kann diese Aufgaben nicht mehr erfüllen. Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts, Retention von Stoffwechselprodukten und klinische Symptome stellen sich ein. Die Insuffizienz kann sich schleichend entwickeln, aber auch mehr oder weniger akut zur Urämie führen.

Tritt die Insuffizienz plötzlich auf, haben wir das akute Nierenversagen vor uns, ein klinisches Syndrom, dem wir heute immer öfter begegnen. Grund dafür ist die steigende Zahl an Unfällen und akut toxischen Erkrankungen, die Ausweitung der Operationen, sowie der Umstand, daß manche Patienten erst durch die moderne Therapie den Eintritt des akuten Nierenversagens erleben.

Das akute Nierenversagen ist gekennzeichnet durch den plötzlichen Zusammenbruch der Nierenfunktion infolge Parenchymschädigung. Betroffen sind glomeruläre und tubuläre Anteile des Nephrons. Die Störung ist primär oft nur funktionell, häufig kommen jedoch morphologische Veränderungen vor allem am Tubulussystem im Verlauf des akuten Nierenversagens dazu.

Trotz verschiedener Ätiologie und divergierender pathologisch-anatomischer Befunde sind Symptomatologie und Verlauf des akuten Nierenversagens relativ gleichförmig, was

zu der einheitlichen Bezeichnung des Krankheitsbildes führte.

Drei Phasen im Ablauf sind erkennbar:

Über eine Schädigungsphase kommt es zu einer tubulären Funktionsstörung und einer Abnahme des Glomerulumfiltrats. Die Phase der Oligurie ist die Folge.

Steigt das Glomerulumfiltrat selbst geringfügig an, entsteht bei bestehender Tubulusschädigung die Phase der Polyurie, da das Filtrat in geringerem Maße rückresorbiert wird.

Der polyurischen Phase schließt sich meist die Erholungsphase an. Die Prognose des akuten Nierenversagens ist nach Überwindung dieser Phase günstig, da eine gute Regenerationsfähigkeit der tubulären Epithelien besteht.

Nicht immer liegt beim akuten Nierenversagen eine Anurie vor, häufig eine Oligurie, in leichteren Fällen eine Polyurie. Beginn, Dauer und Schwere der oligoanurischen Phase werden von der Intensität und dem Zusammenwirken mehrerer Noxen bestimmt. Je stärker das initiale Syndrom des Schocks und der nephrotoxischen Schädigung, desto schwerer sind Verlauf und Symptomatik. Oft trifft die Noxe auf eine durch Entzündung, Sklerosierung, Proliferationsvorgänge oder Elektrolyt- und Hydratationsstörungen vorgeschädigte Niere.

Meist bilden mehrere Faktoren zusammen die auslösende Ursache (Gessler 1962): Ischämie, Exsiccose, akute interstielle Nephritis, Zelluntergang durch Nephrotoxine, toxisch-allergische Reaktionen, Hämolyse, Myoglobinnämie, toxischer Eiweißzerfall.

Eine postrenale Anurie tritt durch Obstruktion der harnableitenden Wege auf. Die folgende Übersicht zeigt die prärenalen und renalen Ursachen des akuten Nierenversagens.

Die pathogenetischen Faktoren des akuten Nierenversagens (modifiziert nach Gessler 1968)

1. HYPOXYDOSE UND SCHOCK (Ischämie, extremer Blutdruckabfall):

Akuter großer Blutverlust
Traumatischer Schock
Operations- und Transfusionsschock
Herzinfarkt und Schocksyndrom

2. HÄMOLYSE ODER MYOLYSE (Eiweißzerfall, Schock):

Seifenabort (Schmierseife, Lysoform)
Fehlerhafte Bluttransfusion
Schwarzwasserfieber
Crush-Syndrom (Weichteilzertrümmerung, Myoglobinämie)
Verbrennung

3. STARKER NATRIUM- UND CHLORIDVERLUST, DEHYDRATION
(extremer Elektrolyt- und Wasserverlust, Schock):

Unstillbares Erbrechen (Hyperemesis gravidarum, Pylorusstenose)
Profuse Durchfälle (Cholera, Ruhr, Enterocolitis gravissima)
Ausgedehnte Verbrennungen
Unzureichender Kochsalz- und Plasma-Flüssigkeitersatz nach großen Blutungen und Operationen
Iatrogen forcierte Diurese bei gleichzeitiger Natriumrestriktion
Andere NaCl-Mangelzustände (Addisonkrise, Coma diabeticum)

4. ENDOGENE INTOXIKATION (Schock, Permeabilitätsstörungen):

Ileus, Peritonitis, Magen-Darm-Perforation, Appendicitis, Pankreatitis
Akute Cholecystitis, Cholangitis, Cholangiolitis, Schwangerschaftstoxikose

5. VERGIFTUNG MIT NIERENBETEILIGUNG (Zellschädigung, Hypoxämie, Schock):

Sublimat, Hg-Cyanid

Chromate: Kaliumchromat, Kaliumbichromat (chromsaures Kali, Chromkali)

Chlorate: Natriumchlorat, Kaliumchlorat

Tetrachlorkohlenstoff

Kleesalz (Kaliumoxalat)

6. TOXISCH-ALLERGISCHE REAKTIONEN:

Relativ schwer lösliche Sulfonamide (Sulfapyridin, Sulfathiazol, Sulfamerazin)

Sulfonamid-Sensibilisierung (Insolation)

Penicillin-Überempfindlichkeit

7. BEGLEITERSCHEINUNG BEI INFektionsKRANKHEITEN:

Septischer Abort (B. perfringens, Clostridium Welchii)

Sepsis, Pyämie

Toxische Pneumonie

Morbus Weil

Epidemisches hämorrhagisches Fieber

8. SONSTIGE, ABGRENZBARE ERKRANKUNGEN:

Bilaterale renale arterielle Embolie oder Thrombose

Bilaterale akute Thrombose der Nierenvenen

Doppelseitige Nierenrindennekrose

Akute Glomerulonephritis

Morphologie und Pathogenese des
akuten Nierenversagens

Pathologisch-anatomische Befunde:

Beim akuten Nierenversagen erscheinen die Glomerula kaum verändert. Verquellungen geringen Ausmaßes werden von Zollinger (1966) am Deckepithel, Endothel, und an der Basalmembran beschrieben. Als Ausdruck leichterer Schädigung treten trübe Schwellungen am Tubulsepithel auf. Schwere Schädigungen in Form von Nekrosen sind selten. Der Sauerstoffmangel verursacht eine Membranschädigung der Mitochondrien. In die Zellen wird Wasser aufgenommen. Herdförmige Infiltrationen und ein interstitielles Ödem treten auf. An den proximalen Tubuli kommt es zu hydropischen Alterationen, die Lichtungen sind weit, das Epithel ist abgeflacht.

Schubert (1971) beschreibt in 70 % der Fälle weite Tubuli und Epithelschwellungen, Epithelnekrosen in 26 % der nephrotoxisch ausgelösten akuten Nierenversagen. Atypische Fibrinpräzipitate füllen gelegentlich die Tubuli aus. In den Sammelrohrepithelien finden sich vereinzelt Chromoproteinzylinder und nekrotische Veränderungen. Bei längerem Bestehen des akuten Nierenversagens entwickelt sich eine interstitielle Fibrose. Makroskopisch sind die Nieren blaß und geschwollen und etwa 30 % schwerer.

Der Anteil der akuten Nierenversagen am unausgewählten Sektionsgut (Schubert 1971) beträgt 9 % (im Vergleich dazu 3,1 % Glomerulonephritiden, 4,7 % schwere vaskuläre Erkrankungen mit Parenchymschwund und 6,8 % interstitielle Nephritiden).

Nekrosen des tubulären Apparates nach Nephrotoxinen wie Sublimat, Oxalsäuren u. a. können bis zum Einriß der Basalmembran führen (Oliver 1960), wobei die Gifte verschiedene Abschnitte des Nephrons befallen.

Zur Pathogenese:

Die Schockniere, ein Begriff, den Van Slyke (1948) in die pathogenetische Diskussion einführte, soll als Ursache eine den Schock überdauernde Nierenischämie haben, die zusammen mit anfallenden nephrotoxischen Substanzen zum Tubulusschaden und zur Anurie führt. Im Schock wurde ein Absinken der Nierendurchblutung festgestellt, die 30 - 80 % der Norm betrug (Kramer und Deetjen 1962). Der Mechanismus der Natriumresorption aus dem Primärharn ist mit hohem Sauerstoffverbrauch verbunden. Bei Einschränkung der Nierendurchblutung fällt die Natriumkonzentration des Primärharns und damit auch der Sauerstoffverbrauch linear ab. Die Durchblutungsstörung führt zu einer Hypoxidose des Gewebes. Abgesehen davon, daß neben dem Schock noch andere Faktoren kausal an der Anurieentstehung beteiligt sind (Gessler 1962), ist hiermit nicht zu erklären, warum die Anurie nach Beseitigung des Schocks weiter bestehen bleibt.

Die Bedeutung der Verstopfungstheorie (Ponfick 1875, Baker und Dodds 1925, Noltenius 1962), die sich auf postmortal gefundene Chromoproteinzyylinder beim akuten Nierenversagen der Crushniere stützt, wurde von Gessler u. M. (1966) nicht bestätigt. Bei der Anurie durch Hämatinvergiftung konnte nur eine sekundäre Zylinderbildung nach primär verlängerter Tubuluspassagezeit festgestellt werden. Mannitgabe ermöglichte durch eine Erhöhung der tubularen Durchströmungsrate auf Grund der bewirkten Osmodiurese die Zylinder auszuschwemmen.

Die Vorstellung, eine intratubuläre Druckerhöhung durch Schwellung des Niereninterstitiums verhindere die glomeruläre Filtration, geht von der Schwellung und Gewichtserhöhung der Nieren (Nierenglaukom) aus. Zollinger (1952) spricht von einer interstitiellen Nephritis. Nach Ruiz-Guinazu (1967) hat der intrarenale Druckanstieg keinen wesentlichen Einfluß auf die Filtration. Er fand in Mikropunktionsversuchen bei experimenteller Anurie eine Abnahme des tubulären Drucks. Rattennieren, die nach experimentellem Nierenversagen mit einer starren Kunststoffkapsel um-

geben wurden, ließen keine Unterschiede im Filtrationsverhalten erkennen (Gessler 1962).

Die Theorie der Tubulorhexis, ein Einreißen der tubulären Basalmembran (Oliver u. M. 1960), erklärt die Entstehung des akuten Nierenversagens durch Versickern des Primärharnes in das Interstitium der Niere. Begünstigt werde das Versickern durch Nekrosen, welche die Durchlässigkeit erhöhen sollen. Dagegen ist einzuwenden, daß in vielen Fällen histologisch keine Tubulusschädigungen zu erkennen sind. Nur schwere Schädigungen wie z. B. die Sublimatvergiftung können Nekrosen mit Zerstörung der Basalmembran zur Folge haben. Bei vielen anderen Ursachen ist diese Theorie nicht zu verwerten. Mit der Lissamingrün-Methode (Steinhausen 1965) konnten Gessler u. M. (1966) nach Anurie bei Hämatinvergiftung lichtmikroskopisch keine Diffusion von Lissamingrün ins Interstitium feststellen.

Die Bedeutung des Natriums bei der Pathogenese des akuten Nierenversagens:

Im Normalzustand besteht ein Gleichgewicht zwischen glomerulär filtrierte[m] und tubulär resorbierte[m] Natrium. Ein hypoxischer oder nephrotoxischer Schaden am Tubulus vermindert die Resorptionsleistung, was zur Erhöhung des Natriumgehalts im Primärharn führt. Das bewirkt die Auslösung eines Rückkoppelungsmechanismus über das Renin-Angiotensin-System. Dadurch wird das Filtrat vermindert, um drohende Natriumverluste zu verhindern. Als Regelgröße ist nach Thureau u. M. (1965) die Natriumerhöhung im frühdistalen Tubulus anzusehen. Sie konnten zeigen, daß nach NaCl-Injektion in den Tubuli der frühdistale Natriumkonzentrationsanstieg zur präglomerulären Vasokonstriktion führt. Als Fühler fungiert die Macula densa. Die Beteiligung des Angiotensin an der Regelung der Filtratgröße bestimmt so indirekt die Natriumresorption im Tubulussystem.

Der Schock bewirkt eine renale Ischämie durch Vasokonstriktion, Sludge und Fibrinthromben, die folgende fokale Hypoxie hat regressive Tubulusläsionen im Gefolge. Nephrotoxine hemmen direkt oder über die Auslösung eines Schocks

die Natriumrückresorption. Das Glomerulumfiltrat ist vermindert als Folge der renalen Ischämie und der Drosselung der vasa afferentia durch den juxtaglomerulären Apparat.

Nach Gessler (1964) ist die Ursache in einer tubulär-glomerulären Funktionsstörung zu suchen. Das Glomerulumfiltrat ist so stark vermindert, daß es während der verlangsamten Passage im Tubulussystem vollständig resorbiert wird, wenn nicht von vornherein ein Filtrationsstop vorliegt.

Buchborn und Edel (1968) sehen das akute Nierenversagen heute, nachdem mechanische Tubulusobstruktion und unselektive Rückdiffusion durch toxisch und hypoxisch geschädigte Tubuli, wie auch eine intrarenale Drucksteigerung als maßgebliche Entstehungsfaktoren ausgeschlossen sind, primär als ein vasoconstrictorisches Syndrom der glomerulären Natriumkonservierung infolge nephrotoxisch oder hypoxisch bedingter, fakultativ auch mit morphologischen Tubulusläsionen einhergehender Schädigung des tubulären Natriumtransports.

Das akute Nierenversagen wird unabhängig von seiner speziellen Ätiologie einheitlich im Rahmen der Blutdruck- und Volumenhomöostase des Kreislaufs interpretiert. Das schließt nicht aus, daß in Einzelfällen auch die früher angenommenen Mechanismen als Hilfsfaktoren an der Ausbildung eines akuten Nierenversagens mitwirken, wie z. B. eine Tubulusobstruktion durch Ausfällung schwer löslicher Sulfonamide, eine intrarenale Drucksteigerung bei akuter interstitieller Nephritis oder eine partielle Rückdiffusion des Primärharns nach schwerer Tubulusnekrose.

Der gemeinsame Nenner des akuten Nierenversagens wäre hiernach in einer Herabsetzung der tubulären Natriumrückresorption bei Gefahr lebensbedrohlicher Schädigungen des Natriumtransportmechanismus zu suchen. Der pathogenetisch ausschlaggebende Faktor für die potentiell tödliche Urämie bestünde in einer vaskonstriktorisch bedingten Drosselung der glomerulären Filtration.

Das Hämatin und seine Wirkung auf die Niere

In unseren Versuchen soll Hämatin zur Erzeugung einer akuten Anurie verwendet werden.

Hämatin ist die prosthetische Gruppe des Methämoglobin, ein Oxyhämin mit einem dreiwertigen Eisen. Bei Einwirkung von Salzsäure auf Hämoglobin bildet sich Hämatin unter Abspaltung von Globin (Heilmeyer 1933). Im Organismus entsteht Hämatin beim pathologischen Abbau von Hämoglobin, bei überstürzt ablaufender Hämolyse, durch Blutgifte und bei schweren hämolytischen Anämien.

Eine Anurie konnte besonders bei azidotischer Stoffwechsellage erzeugt werden (Baker und Dodds 1925). Die toxische Wirkung des Hämamins beschrieben zahlreiche Autoren. Anderson u. M. (1942) fanden nach Hämatingabe beim Hund Gefäßveränderungen mit allgemeiner Gefäßerweiterung, Hämorrhagien und Pigmentablagerungen im gesamten reticuloendothelialen System. Es kann vor allem zu Schädigungen am Tubulssystem der Niere von geringgradig degenerativen Veränderungen bis zu schweren Nekrosen kommen. Glomeruläre Veränderungen waren dagegen selten, und wenn überhaupt, meist geringfügiger Natur. Corcoran und Page (1945) und Sarre (1959) vermuten eine direkte toxische Wirkung des Hämamins auf die Tubuli, indem Gewebsenzyme in saurem Milieu aus Methämoglobin das toxisch auf die Tubulusepithelien wirkende Hämatin herauslösen.

Gessler und Schröder (1966) bemerkten nach Hämatininjektion in Versuchen an Ratten einen dosisabhängigen Blutdruckabfall und mit der Methode von Gessler (1962) eine Einschränkung der glomerulären Filtration bis zu Anurie. Weiter beobachteten Gessler, Schröder und Steinhausen (1966) mit Hilfe der Auflichtmikroskopie die Lissamingrünpassage im Tubulssystem nach Hämatintoxikation. Sie fanden in Abhängigkeit von der Hämatindosis eine verlangsamte Tubuluspassage, bei hoher Dosierung ein völliges Sistieren der glomerulären Filtration.

Gessler u. M. (1966) stellten bei Ratten mit einer Hämatindosierung von 10 - 18 mg/100 g KG nach wenigen Stun-

den den Tod fest, bei 8 - 10 mg/100 g KG starben die Tiere nach 12 - 48 Stunden dauernder Anurie, bei etwa 6 mg/100 g KG stellte sich eine 24 - 28 Stunden anhaltende Oligurie ein. Veränderungen am Glomerulum oder präglomeruläre Widerstandserhöhung unter Verlust der renalen Autoregulation (Schröder 1964) werden als Ursachen diskutiert.

Die Pharmakologie der Etacrynsäure

Chemie:

Etacrynsäure, eine schwache organische Säure, ist chemisch ein ungesättigtes α, β -Ketonderivat der Aryloxylessigsäure: 2,3-Dichlor-4-(2-methylenbutyryl-phenoxylessigsäure) mit Summenformel $C_{13}H_{12}Cl_2O_4$. Sie ist schwach wasserlöslich, jedoch leicht löslich in vielen organischen Lösungsmitteln wie Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol. Der Schmelzpunkt dieser weißen, kristallinen Substanz liegt bei 121 °C. Das Natriumsalz der Etacrynsäure, in Wasser bis zu einer 9 %igen Konzentration löslich, ist bei Normaltemperatur verhältnismäßig stabil. Ein Anstieg des pH-Werts und der Temperatur steigern den Zerfall.

Stoffwechsel:

Beyer (1965) studierte Metabolismus, Verteilung und Elimination. Bei Ratten wurden höchstens 33 % im Urin und über 50 % im Stuhl gefunden, was auf eine Ausscheidung durch die Leber schließen läßt. Bei Hunden waren die Befunde ähnlich. Schließlich konnte die Sekretion durch die Leber mit Hilfe von Isotopen über die Anlage einer Gallengangsfistel gezeigt werden. Eine Akkumulation im Gewebe findet nicht statt. Wahrscheinlich wird Etacrynsäure gebunden an Cystein und andere natürlich vorkommende Sulfhydrylsubstanzen ausgeschieden.

Komorn u. M. (1964) stellten unter Etacrynsäure eine Erniedrigung der proteingebundenen Sulfhydrylgruppen und eine parallel zur Chloridausscheidung steigende Diurese fest. Sie verglichen den Wirkungsmechanismus der Etacrynsäure mit den Quecksilberdiuretika und erklärten die Diuresesteigerung mit der Bindungskapazität der Etacryn-

säure für Sulfhydrylgruppen der Tubuluszellproteine.

Toxische Wirkung im Tierversuch:

Peck u. M. (1964) bestimmten die LD 50: bei Mäusen oral 600 und i. v. 200 mg/kg KG; bei Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen 1060, 470 und 450 mg/kg. Bei chronischer Verabreichung tolerierten Ratten orale Dosen von etwa 80 mg/kg ohne hämatologische oder histo-pathologische Toxizitätszeichen. Eine Abnahme des Plasmavolumens und Elektrolyt-schwankungen traten auf. Bei Hunden erzeugten hohe Dosen von Etacrynsäure eine Weitstellung der Tubuli durch die stark erhöhte Diurese.

Pharmakologische Bedeutung:

Schultz u. M. haben 1962 auf die salidiuretische Wirkung der Etacrynsäure hingewiesen. Diese besteht in einer sofort einsetzenden Wasser-, Natrium- und Chloridelimination (Baer u. M. 1962, Foltz 1963), die qualitativ dem Typ der Hg-Diuretica (Welt u. M. 1953) und dem von Furosemid (Muscha-weck und Hajdu 1964, Reubi 1964) entspricht.

Eine Hemmung der Carboanhydrase tritt offenbar nicht ein (Nash u. M. 1963), da der Anstieg der Kaliumausscheidung mit einer Zunahme von Wasserstoffionensekretion und Harn-acidität verbunden ist. Änderungen des Säure-Basen-Haus-halts beeinflussen die Diurese nicht. So beobachteten Mül-ler und Schaub (1964) auch bei etacrynsäurebedingter hypo-chlorämischer Alkalose volle diuretische Wirksamkeit.

Die gesunde Niere scheidet nach intravenöser Etacryn-säureapplikation etwa 15 % des filtrierte Natriums aus. Vergleichbare Effekte bestehen auch nach intravenöser Ver-abreichung von Furosemid (Heidland u. M. 1964, Vorburger 1964, Reubi 1966, Schirrmeister u. M. 1964). Optimale Wir-kung erreichten Melvin u. M. (1963) bei einer Dosierung von 200 mg. Die meisten Autoren verwenden zwischen 50 und 400 mg. Mac Gaffey (1964) erklärt die massive Natriurese durch die Aufhebung des Verdünnungsmechanismus und sieht die Wir-kung der Etacrynsäure in einer Natriumresorptionshemmung im aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife und einer zu-sätzlichen proximalen und distalen Hemmung.

Cannon u. M. (1965) sehen keine signifikante Erhöhung der Filtrationsrate, jedoch eine Zunahme des renalen Plasmadurchflusses. Ebenso werden von Fitz u. M. (1964), Baer u. M. (1963), Goldberg (1964), Brest u. M. (1963) unbedeutende Änderungen des Glomerulumfiltrats beobachtet. Eine Wirkung auf den Blutdruck besitzt die Etacrynsäure nicht. Nach Cannon u. M. (1965) ist die Chloridexcretion stärker als die von Natrium. Daher wird eine proximale Natriumresorptionshemmung zusammen mit Chlorionen, jedoch keine Beeinflussung des Ionenaustauschs postuliert, sodaß Natrium distal gegen Wasserstoffionen und Kaliumionen ausgetauscht werden kann. Die erhöhte Kaliurese wird mehr auf eine Steigerung der Kaliumionensekretion im Austausch gegen Natrium zurückgeführt, die unter dem Einfluß von Aldosteron stattfindet, als auf eine Hemmung der proximalen Kaliumresorption. Längere Anwendung führt zu metabolischer Alkalose, die auf dem Wasserstoffionenverlust beruht. Elektrolytstörungen wie Hypochlorämie, Hyponatriämie und Hypokaliämie traten auf. Etacrynsäure wirkt auch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz.

Indikation:

- | | |
|-----------------------|---|
| Kardiale Ödeme: | bei dekompensierter Herzinsuffizienz, Lungenödem, Ascites |
| Renale Ödeme: | bei nephrotischem Syndrom, chronischer Niereninsuffizienz, anderen Nierenerkrankungen mit Wasser- und Elektrolytretention |
| Hepatogene Ödeme: | bei Ascites infolge Leberzirrhose |
| Ödeme anderer Genese: | Stauungsödem und Ascites infolge Tumorkompression, Lymphödem |

Nebenwirkungen:

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine gesteigerte Anreicherung der Etacrynsäure durch mangelnde Ausscheidung bis in toxische Bereiche möglich. Die Wirkung der Etacrynsäure wie auch die von Furosemid läßt bei Insuffizienz

wenig nach. Das hat dazu geführt, daß bei stark reduzierter Nierenfunktion hohe Dosen verwendet wurden. Dies hat zu Entdeckung der ungewöhnlichen therapeutischen Breiten von Furosemid geführt. Bei Etacrynsäure kommt es eher zu Nebenwirkungen.

Folgende unerwünschte Ereignisse treten bei hoher Etacrynsäuredosierung auf:

Anorexien, Unwohlsein, epigastrischer Druckschmerz, Erbrechen und Diarrhoe, vorübergehender Fest-N-Anstieg, reversible Hyperurikämie, verminderte Urstausscheidung, Auslösung von Gichtanfällen, vereinzelt Exantheme und Akkommodationsstörungen.

Von Bedeutung ist die toxische Wirkung der Etacrynsäure auf den Nervus acusticus. Hanzelik u. M. (1969), Matz u. M. (1968), Pillay u. M. (1969) berichten von irreversiblen permanenten Hörschäden, akutem Hörverlust und vielen Fällen von Schwerhörigkeit.

Fragestellung

Nach klinischer Erfahrung zeigt das Wiedereinsetzen einer Diurese über 500 ml pro Tag fast immer das Ende eines akuten Nierenversagens an. Da nach diesem Zeitpunkt selten ein Rückfall in die anurische Phase erfolgt, versucht der Kliniker im Beginn des akuten Nierenversagens mit einem Diuretikum die volle Entwicklung der Störung zu verhindern, um die Anuriedauer zu verkürzen und den Beginn der Polyurie vorzuverlegen.

Theoretisch ist die Anwendung eines Diuretikums zu diskutieren, da nach experimentellen Befunden von Gessler u. M. (1961, 1962, 1964, 1965) eine akute Anurie mit einem Restfiltrat einhergehen kann. Das Restfiltrat kann vollkommen resorbiert werden, obwohl eine Tubulusschädigung vorliegt. In diesem Fall kann ein Diuretikum zu einer Ausscheidung des Restfiltrats führen. Wenn dies nicht mehr möglich ist, ergibt sich die Indikation zur Dialyse.

Als Prophylaxe hat sich die Gabe von 10 %iger Mannitlösung als sehr wertvoll erwiesen. Im Anfangsstadium der

Oligurie kann es bis maximal 8 Stunden nach Beginn gelingen, die Diurese einzuleiten. Nach Brehm (1971) aus der Arbeitsgruppe von Gessler kann man mit Mannit bis maximal 50 % des Restfiltrats zur Ausscheidung bringen. Unterschreitet das Restfiltrat eine bestimmte Größenordnung, bleibt die Mannitgabe erfolglos, weil eine Mindestkonzentration im Ultrafiltrat nicht erreicht wird. Die Restfiltration wird durch Mannit nicht wesentlich vermindert.

Bisher wurde bei experimenteller Hämating Vergiftung noch nicht untersucht, in welchem Umfang Etacrynsäure die Nierenfunktion beeinflusst. In der folgenden Arbeit sollen deshalb folgende Fragestellungen diskutiert werden:
Wie und in welchem Maße beeinflusst Etacrynsäure das Restfiltrat, die Filtration und die Diurese?

M e t h o d e

Versuchsanordnung

Es wurden 2 Versuchsreihen mit 30 männlichen Sprague-Dawley-Ratten gebildet. Die Tiere wogen durchschnittlich 225 g. Sie hatten freien Zugang zu Futter und Wasser.

Reihe I : Es wurde durch intravenöse Hämatingabe der Blutdruck gesenkt (Kontrolltiere), 13 Tiere.

Reihe II: 17 Ratten wurde 20 min nach Blutdrucksenkung durch Hämatin 5 mg/kg Etacrynsäure i. v. gegeben.

Die Tiere wurden gewogen. Zu Versuchsbeginn erhielten sie Pentobarbiturat (Nembutal^R 60 mg/kg) intraperitoneal injiziert. Die Narkose trat nach durchschnittlich 15 min ein.

Die art. carotis wurde freipräpariert, eine Kanüle eingeführt und mit einem Quecksilbermanometer zur blütigen Druckmessung verbunden. Der Blutdruck wurde fortlaufend gemessen. Um eine Thrombosierung des Gefäßes zu verhindern, wurde 0,5 ml 1 %ige Ca-Heparinlösung gegeben.

2 %iges Hämatin, (1,35 g/100 ccm in isotoner Kochsalzlösung), wurde unter Beobachtung des Blutdrucks in die vena saphena injiziert. Die Blutdrucksenkung war proportional zur Hämatinmenge. Der Druck pendelte sich auf ein die Versuchszeit über fast gleichbleibendes Niveau ein.

20 min nach der Hämatingabe wurde die Harnblase durch Punktion entleert. Die Versuchsreihe II erhielt eine Etacrynsäureinjektion von 5 mg/kg i. v.

1 % Inulin in physiologischer Kochsalzlösung wurde infundiert; die ersten 20 min 7,5 mg Inulin/kg/min und die nachfolgenden 70 min 1,67 mg Inulin/kg/min. Der mittlere Blutdruck während der 90 min dauernden Infusion wurde ermittelt, der Urin fortlaufend mit einem Blasenkatheter gesammelt. Zu Versuchsende wurden beide Nieren nach Abklemmen der Nierengefäße entfernt und Blut durch Punktion der Bauchaorta gewonnen.

Den Inulingehalt von Nieren, Serum und Urin bestimmten wir unter Kontrolle durch Leerwertbestimmungen nach der Methode von Little (1949) doppelt.

Inulinbestimmung nach Little:

Reagenzien: NaOH-Lösungen: 4n, 0,85n, 0,5n

HCL-Lösungen : 5n, 2,5 n, 0,5n

Smoggi-Enteiweißreagenz:

1. Lösung: 10 % Zinksulfat

2. Lösung: 0,5n NaOH

Resorcin-Thioharnstoff-Reagenz:

0,1 g Resorcin

0,25 g Thioharnstoff ad 100 ml Eisessig

Durchführung der Bestimmung:

a) Niere

6 ml 0,85n NaOH und frisches Gewebe in 50 ml Kolben.

10 min in kochendes Wasserbad, gelegentlich schütteln.

Abkühlen auf Zimmertemperatur.

2 ml 2,5n HCL zugeben und mit 0,5n HCL (bzw. 0,5n NaOH) neutralisieren.

Dazu 10 ml 10 %ige Zinksulfatlösung und 10 ml 0,5n NaOH mit aqua dest. auf 50 ml auffüllen, schütteln, 10 - 15 min stehen lassen, anschließend durch Whatmanfilter Nr. 42 filtrieren.

3 ml des Filtrats werden entnommen und mit 1 ml Resorcinreagenz und 6 ml konz. HCL versetzt, anschließend 10 min in einem Wasserbad von 80 ° C erhitzt; dann 2 min in kaltes Wasser stellen und 3 min in dunkler Kammer stehen lassen.

Photometrieren bei 520 λ Wellenlänge

b) Serum und Urin

1 ml 10 %ige Zinksulfatlösung und 1 ml 0,5 n NaOH zu erhaltender Urinmenge bzw. 0,5 ml Serum geben. Mit aqua dest. auf 10 ml auffüllen, filtrieren, 3 ml des Filtrats wie oben beschrieben weiterbehandeln.

Erläuterungen zur Versuchsmethode

Die Untersuchung der Filtrationsverhältnisse der Nieren nach Hämatinvergiftung und Etacrynsäuregabe bedürfen einer Methode, welche die Bestimmung von kleinen Glomerulumfiltraten zuläßt. Bei Anurie ist eine herkömmliche Clearanceuntersuchung nicht möglich, da es dazu einer Mindestfiltration bedarf. Eine Filtratmessung ist jedoch gegeben durch die Bestimmung des Inulingehaltes in der Niere. Inulin, ein Polysaccharid mit einem Molekulargewicht von 5000, wird glomerulär filtriert, im Tubulus aber weder sezerniert noch resorbiert. Aus Untersuchungen von Richards u. M. (1938), Smith (1955) und Baumann u. M. (1965) gilt dies als gesichert. Deshalb lassen sich aus den in Plasma, Nierengewebe und Urin gefundenen Inulinmengen Aussagen über die Filtration machen.

Für diese Arbeit wurde die oben beschriebene Methode nach Gessler verwandt, die auf Versuchen von Ullrich und Jarausch (1956) beruht. Dabei ergeben sich folgende Überlegungen:

Nach Auslösung der Hämaturie bzw. -oligurie wird über einen festgesetzten Zeitraum Inulin infundiert. Nach der Infusion wird das Versuchstier getötet und die Inulinwerte bestimmt. Diese verhalten sich wie folgt:

Bei normaler Diurese sind die Inulinkonzentrationen im Nierengewebe relativ niedrig. Sie liegen zwischen 1 - 2 mg% (Gessler u. M. 1961, 1965), und setzen sich zusammen aus dem Inulin im Kapillarblut, in der Interstitialflüssigkeit und im Tubulusharn.

Bei zunehmender Filtrationseinschränkung des Glomerulums, jedoch gleichbleibender Flüssigkeitsresorption des Tubulus reichert sich in den Tubuli vermehrt Inulin an.

Bei einer Anurie mit Restfiltrat steigen die Inulinkonzentrationen auf ein Vielfaches (10 - 30 mg%) an, da kein Inulin durch Diurese aus den Nieren entfernt wird.

Bei einer Anurie durch vollständiges Sistieren der glomerulären Filtration (Filtrationsstop) liegen die Inulinkonzentrationen im Nierengewebe sehr niedrig.

Setzt die Diurese ein, muß sich die Inulinkonzentration in dem Maße verringern, wie Inulin ausgeschieden wird. Ein Fehler tritt bei der Inulinkonzentration im Nierengewebe dadurch auf, daß die Inulinmengen im Blut und in der Interstitialflüssigkeit mitgerechnet sind. Da der Wassergehalt der Nieren bei beiden Versuchsgruppen gleich war, und der Fehler im gleichen Umfang zu tragen kommt, kann er vernachlässigt werden.

Die Bestimmung des Gewebs/Plasma Inulin-Quotienten versucht folgendes Ziel zu erreichen: ein T/P-Inulinquotient in einer anurischen Niere, der höher ist als der in einer Niere mit Diurese, bedeutet, daß in dieser Niere filtriert und das Filtrat quantitativ resorbiert wurde. Auf diese Weise gewinnen wir einen Einblick auf das Restfiltrat einer anurischen Niere.

Kritik an der Methode

Die angegebenen Blutdruckwerte sind gegenüber den Messungen anderer Autoren (Thurau u. M. 1962) etwas niedriger. Der Grund ist in der Trägheit des Quecksilbermanometers zu sehen, die sich bei Pulsfrequenzen von 400/min bemerkbar macht. Unter normalen Blutdruckverhältnissen findet man in der A. carotis der Ratte einen Blutdruck von 120/90 mmHg (Thurau u. M. 1962). Mit dem Quecksilbermanometer konnten wir eine Amplitude von 3 - 4 mm beobachten. Bei Eintritt der Intoxikation wird diese noch kleiner. Berücksichtigen wir die Messungen von Thurau, so dürfte dem von uns gemessenen Blutdruck von etwa 100 im Mittel ein systolischer Blutdruck von etwa 120 mmHg entsprechen, dem von 40 mmHg einer von 55 und dem von 30 mmHg einer von 40.

Der Einfluß der Narkosetiefe und Narkosemittel ist zu berücksichtigen. Nach Balint u. M. (1960) bot die Tiefe der Narkose unabhängig vom Narkosemittel einen Schutzeffekt auf die Niere. Rosenfeld und Sellers (1960) beobachteten eine Einschränkung der PAH-Extraktion unter Pentobarbitalnarkose, was jedoch für die Inulinclearance nicht zutrifft. Einen Einfluß auf die Nierendurchblutung fanden sie nicht.

E r g e b n i s s e

1.) Das Blutdruckverhalten nach Hämatinvergiftung

Die erforderliche Senkung des Blutdrucks der Versuchstiere wurde durch eine entsprechende Hämatindosis erreicht. Diese war abhängig vom Ausgangsblutdruck, der zwischen 120 und 140 mm Hg lag, und dem Ausmaß der angestrebten Blutdrucksenkung.

Bei Gabe von 0,1 - 0,2 ml Hämatinlösung fiel der Blutdruck kaum, bei weiterer Injektion jedoch zunehmend steil ab und blieb während der Versuchsdauer konstant niedrig. Bei wenigen Tieren mußten geringfügige Hämatinmengen nachgespritzt werden, um den Druck gleichbleibend niedrig zu halten.

Bei 7 Tieren, deren Blutdruck auf durchschnittlich 50 mm Hg gesenkt wurde, waren 0,45 - 0,65 ml Hämatin nötig.

Bei 6 Tieren mit einer Blutdrucksenkung auf etwa 70 mm Hg war eine Injektion von 0,35 - 0,50 ml Hämatinlösung erforderlich.

Bei 8 Tieren führten 0,3 - 0,4 ml zu einem Durchschnittsblutdruck von 90 mm Hg.

5 Tieren mit einem mittleren Blutdruck um 110 mm Hg erreichten diesen nach 0,25 ml Hämatinlösung.

Bei 4 Tieren konnte mit noch geringeren Hämatinmengen eine Senkung von durchschnittlich 130 auf 120 mm Hg erzielt werden.

Die nach 20 min gegebene Etacryndosis veränderte ebenso wie die anschließende Inulininfusion den Blutdruck unwesentlich.

- 2.) Die Diurese nach Hämatinvergiftung mit und ohne Etacrynsäureinjektion (Abb. I)

Abbildung I zeigt den Zusammenhang zwischen Blutdruck und Diurese während der 90 min dauernden Infusionszeit.

- a) Die Hämatinvergiftung führte zu einer Anurie bis 83 mmHg.

Bis 110 mmHg waren die Tiere oligurisch mit Urinmengen unter 0,1 ml.

Ab 115 mmHg stiegen die Urinmengen mit Zunahme des Blutdrucks bis auf 0,6 ml.

- b) Die mit Etacrynsäure behandelten Tiere waren bis in einen Bereich von 60 mmHg anurisch.

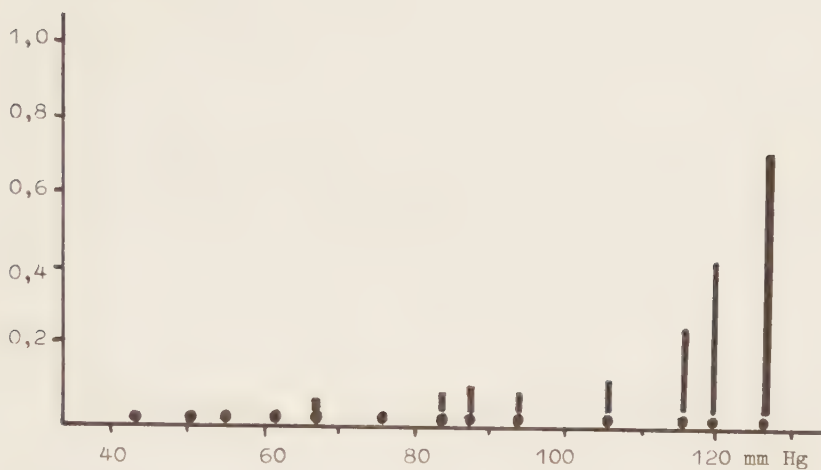
Ab 67 mmHg wurden 0,1 ml und mehr ausgeschieden.
(Bei Hämatin-tieren erst ab 115 mmHg)

Bei 75 mmHg setzt eine Diurese ein, die wesentlich über der Diurese ohne Etacrynsäuregabe liegt.

Bei 90 mmHg steigt die Urinmenge auf 0,4 ml, bei 100 mmHg auf 0,6 ml. (Eine Menge, die bei Hämatingabe allein erst bei 124 mmHg beobachtet wird)

Bei Blutdruckwerten über 100 mmHg bleiben die Urinmengen annähernd konstant, nachdem zwischen 67 mmHg und 100 mmHg ein blutdrucklinearer Anstieg der Diurese zu verzeichnen war.

ml Urin
in 90 min



ml Urin
in 90 min

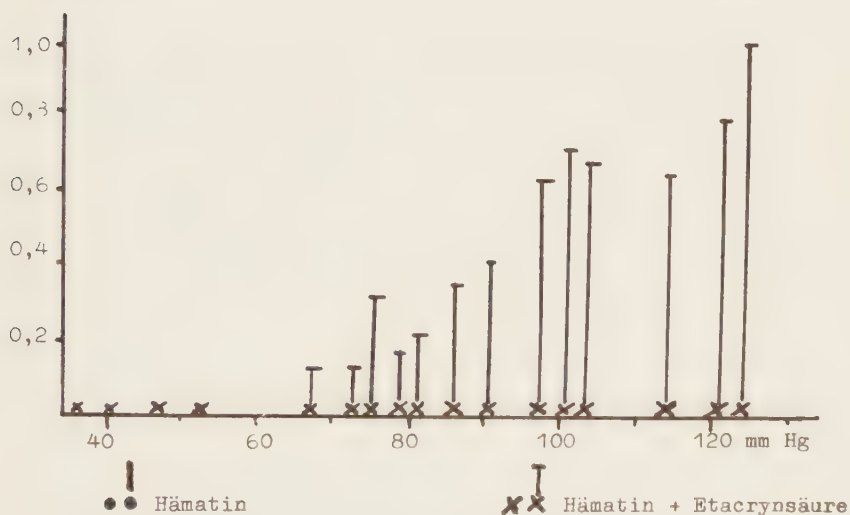


Abb. I Diurese nach Hämatinvergiftung ohne und
mit Gabe von Etacrynsäure

3.) Die Inulinkonzentrationen im Serum nach Hämatinvergiftung mit und ohne Gabe von Etacrynsäure (Abb. II)

Die Inulinkonzentration im Serum verhält sich umgekehrt proportional zur Filtrationsgröße.

Die Serum-inulinkonzentrationen fallen bei beiden Versuchsreihen mit steigendem Blutdruck und steigender Diurese von Werten um 1,8 mg Inulin/g Serum bei 40 mmHg auf 0,3 - 0,5 mg Inulin/g Serum bei über 120 mmHg ab. Der Grund dafür ist der Entzug des Inulin aus dem Serum durch die Filtration und dessen Anreicherung in Niere und Urin.

Bei anurischen Tieren sind die Werte bei beiden Versuchsreihen etwa gleich hoch.

Bei Etacryntieren erfolgt der Abfall der Serumkonzentrationen zwischen 40 und 60 mmHg steiler als bei den Hämatin-tieren und erreicht bereits bei 67 mmHg einen Wert von 0,6 mg Inulin/g Serum, der bei den Hämatin-tieren erst bei über 100 mmHg verzeichnet wird.

Im Bereich zwischen 67 und 110 mmHg liegen die Inulinkonzentrationen nach Gabe von Etacrynsäure niedriger als bei den Hämatin-tieren, was darauf schließen läßt, daß das Inulin schon bei niedrigerem Blutdruck durch die früher einsetzende Diurese aus dem Blut entfernt wird.

Bei höheren Blutdruckwerten sind die Serum-Inulinkonzentrat. in den Versuchsreihen I und II annähernd gleich.

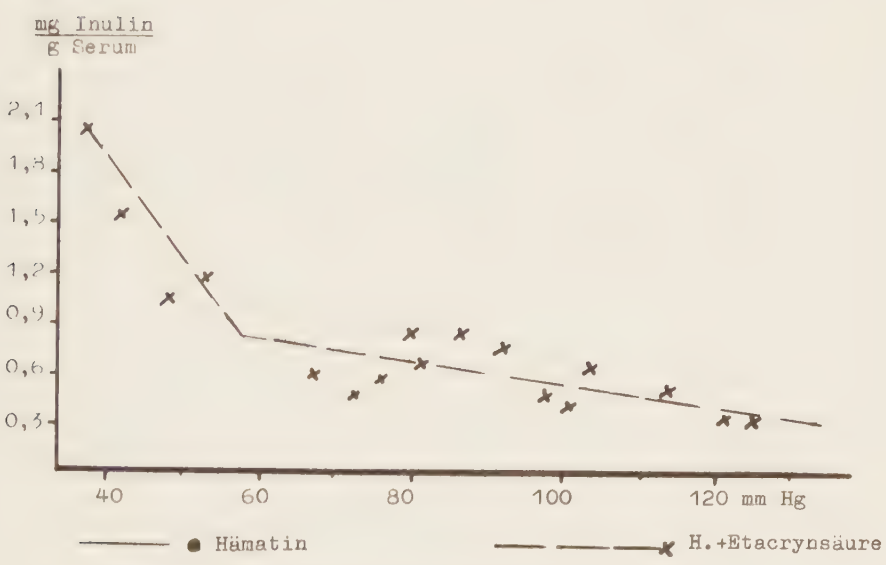
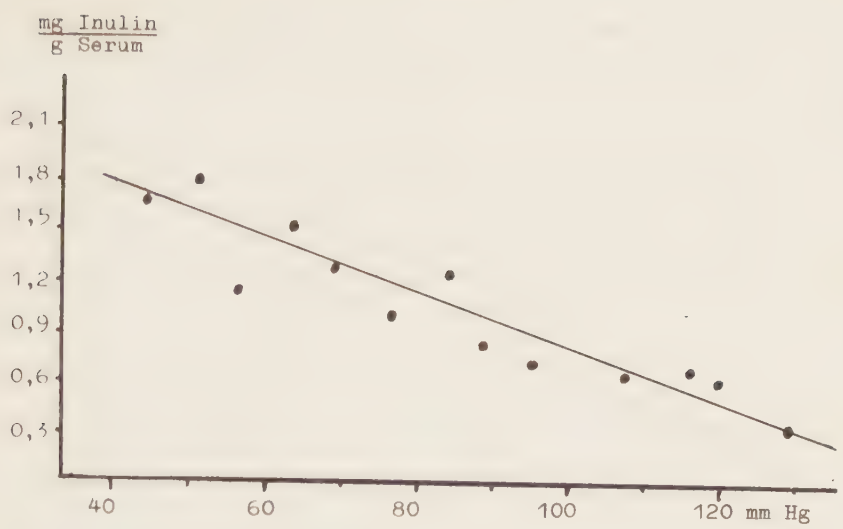


Abb. 11 Inulinkonzentration im Serum nach Hämatinvergiftung ohne und mit Gabe von Etacrynsäure

4.) Die Inulinkonzentration im Nierengewebe nach Hämatinvergiftung ohne und mit Gabe von Etacrynsäure.

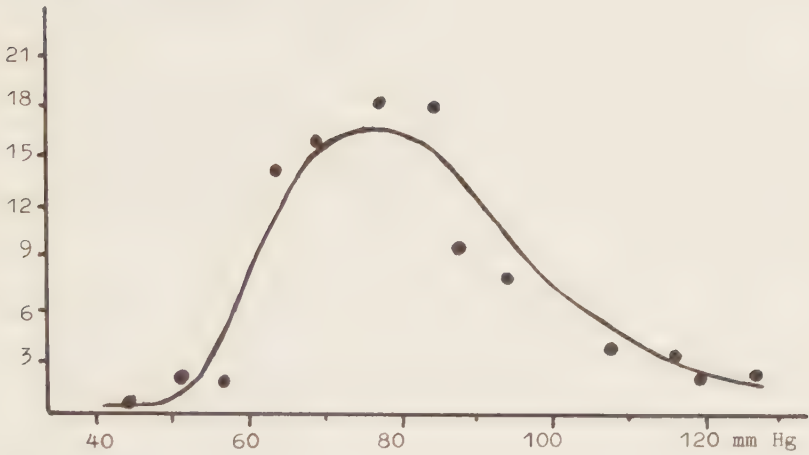
(Abb. III)

Die Gewebsinulinkonzentration ist bei der Anurie ohne Restfiltration niedrig. Sie besteht nur aus dem Inulin, das sich in der Interstitialflüssigkeit und im Nierenblut befindet. Ist jedoch ein Restfiltrat vorhanden und wird dieses vollständig resorbiert, erreichen die Inulinkonzentrationen die höchsten Werte.

Bei den Hämatintieren beginnt der Anstieg der Gewebsinulinkonzentrationen bei einem Blutdruck von 55 mmHg, bei den etacrynsäurebehandelten Tieren mit 45 mmHg. Die Hämatintiere erreichen zwischen 60 und 80 mmHg Werte zwischen 14 und 18 mg Inulin/g Niere, um ab 83 mmHg mit steigendem Blutdruck und einsetzender Diurese auf 3 mg Inulin/g Niere abzufallen und konstante Werte zu erreichen.

Bei den Etacryntieren liegen die Inulinwerte zwischen 60 und 90 mmHg, ein Bereich, in dem die Diurese schon begonnen hat, im Durchschnitt bei 10 mg Inulin/g Niere und fallen bei 100 mmHg auf etwa 2 mg ab. Es bleiben also trotz der relativ hohen Diurese hohe Inulinmengen im Nierengewebe liegen.

mg Inulin
g Niere



mg Inulin
g Niere

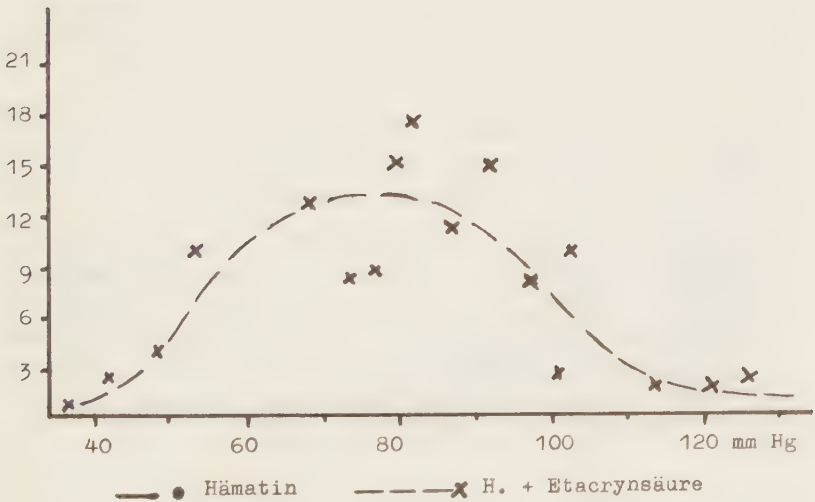


Abb.III Inulinkonzentration im Nierengewebe nach Hämatinvergiftung ohne und mit Gabe von Etacrynsäure

5.) Inulinkonzentration Niere/Inulinkonzentration Serum (T/P-Quotient) und Diurese mit und ohne Gabe von Etacrynsäure nach Hämatinvergiftung

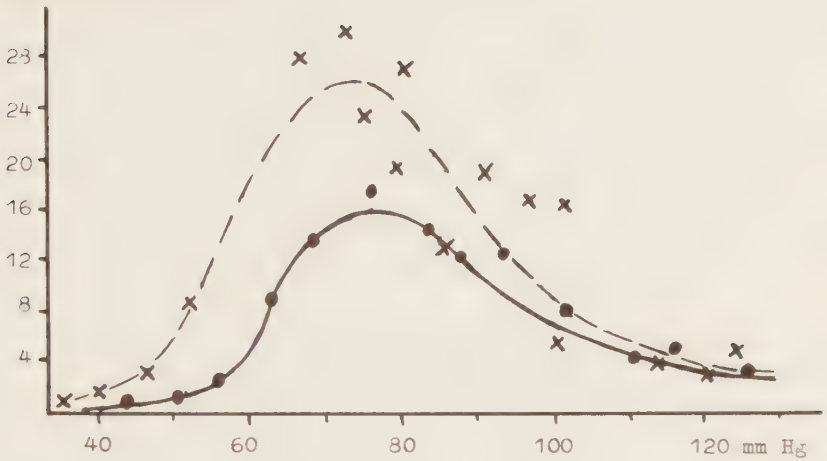
In Abhängigkeit vom Blutdruck ist bei beiden Versuchsreihen ein Anstieg des T/P-Quotienten festzustellen. Da eine Inulinkonzentration nur auf dem Weg der Filtration in das Nierengewebe gelangen kann, besteht die Möglichkeit, bei anurischen Tieren indirekt auf die Änderung der Filtration zu schließen.

Bei den unbehandelten Kontrolltieren beginnt die Filtration bei einem Blutdruck von etwa 65 mmHg und einem T/P von 8. Die T/P-Werte steigen bis auf durchschnittliche Werte von 14 bei einem Blutdruck um 80 mmHg. Im höheren Blutdruckbereich fallen die T/P-Werte kontinuierlich ab, da die Inulinkonzentration in der Niere durch die steigende Diurese abfällt.

Bei den mit Etacrynsäure behandelten Tieren ist ein Filtrationsbeginn bereits bei 50 mmHg zu verzeichnen, der T/P-Wert bei diesem Blutdruck wird bei den Kontrolltieren erst bei 65 mmHg erreicht. Der Anstieg des T/P-Quotienten verläuft steiler bis auf Werte um 23 und ist somit im Vergleich mit den Kontrollen doppelt so hoch. Bei den Etacryntieren wird der T/P-Gipfel bei 67 mmHg erreicht, bei den Hämatintieren bei einem etwa 15 mmHg höheren Blutdruck.

Die Hämatintiere überwinden die Anurie bei einem T/P von 12 und 83 mmHg, die Etacryntiere bei einem T/P von 25 und einem Blutdruck von 67 mmHg. Nach Etacrynsäurebehandlung setzt die Diurese früher ein, es werden größere Mengen ausgeschieden. Bei zunehmender Diurese fallen bei höheren Blutdruckwerten in beiden Versuchsreihen die T/P-Quotienten ab, um etwa gleich niedrige Werte zu erreichen.

Inulinkonz. Niere
Inulinkonz. Serum



ml Urin
in 90 min

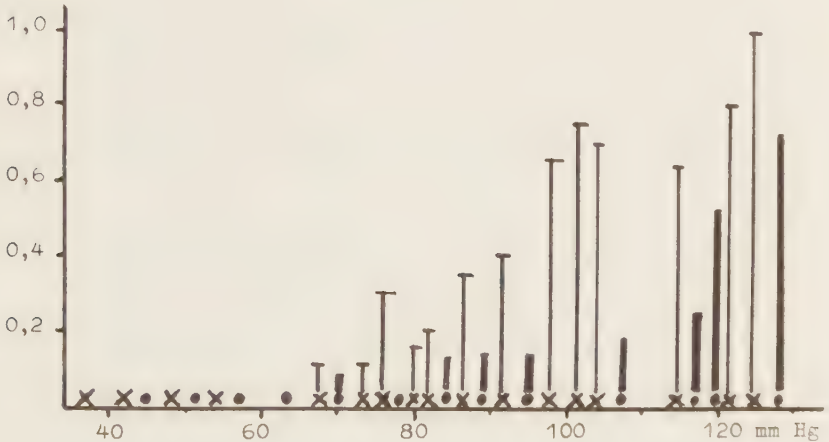


Abb. IV
T/P (Inulinkonz. Niere/Inulinkonz. Serum)
darunter die Diurese nach Hämatinvergiftung ohne
und mit Gabe von Etacrynsäure

Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei Hämatinvergiftung an 13 Ratten (Versuchsreihe I), und Hämatinvergiftung mit Etacrynsäurebehandlung bei 17 Ratten (Versuchsreihe II) konnten wir feststellen:

- 1.) Die zur Versuchsdurchführung notwendige Blutdrucksenkung konnte durch verschieden hohe Hämatindosen erzielt werden.
- 2.) Unter 83 mmHg waren die Hämatintiere anurisch, bis 110 mmHg oligurisch. Darüber erreichte die Diurese den Normbereich.
Bei den mit Etacrynsäure behandelten Tieren setzte die Diurese schon bei 67 mmHg ein und erzielte mit steigendem Blutdruck wesentlich höhere Werte.
- 3.) Die Inulinkonzentrationen im Serum fielen mit steigendem Blutdruck. Zwischen 40 und 60 mmHg war der Konzentrationsabfall bei den Etacryntieren steiler, die Werte lagen im Kollektiv niedriger.
- 4.) Der Anstieg der Inulinkonzentrationen im Nierengewebe begann bei Hämatinvergiftung mit 55 mmHg, bei Etacrynsäuregabe mit 45 mmHg. In höheren Blutdruckbereichen nahmen beide Versuchsreihen nach Überschreiten eines Konzentrationsgipfels gleich niedrige Werte.
- 5.) Der T/P-Quotient als Maß für die Filtration in Abhängigkeit vom Blutdruck zeigt, daß diese mit Etacrynsäure bei 50 mmHg, ohne Etacrynsäure bei 65 mmHg beginnt. Der T/P-Gipfel wird nach Etacrynsäuregabe bei 67 mmHg, mit Hämatin allein um 80 mmHg erreicht.
- 6.) Etacrynsäure entfaltet ihre diuretische Wirkung bei einem Mindestfiltrat, welches einen Blutdruck von 67 mmHg benötigt. Sie kann einen Teil des Restfiltrates zur Ausscheidung bringen. Die Filtration beginnt bereits bei niedrigeren Blutdruckwerten als bei den Kontrollen.

Diskussion der Ergebnisse

Die Nierenfunktion nach Hämating Vergiftung mit und ohne Behandlung durch Etacrynsäure konnten wir mit Hilfe der Inulinmethode nach Gessler untersuchen.

Im Nierengewebe wird die Inulinkonzentration durch Inulin im Tubulsharn und Nierenblut, sowie in der interstitiellen Flüssigkeit bestimmt. Sie ist abhängig von Filtration und Diurese.

Die Anurie kann dabei nach Gessler u. M. (1966) folgendermaßen charakterisiert sein:

- a) Die Anurie mit niedrigen Inulinkonzentrationen im Nierengewebe bei hohen Seruminulinwerten, welche einen Filtrationsstop anzeigt, der eine tubuläre Anreicherung von Inulin verhindert.
- b) Die Anurie mit Filtration und völliger Rückresorption mit maximalen Inulinkonzentrationen im Nierengewebe. Bei dieser Form der Anurie wurde während der Dauer der Inulininfusion in geringem Maße filtriert, das verminderte Filtrat jedoch völlig resorbiert.

Bei der Anurie mit Filtration konnten Gessler u. M. (1966) mit der Lissamingrünmethode auflichtmikroskopisch zeigen, daß es zu einer intratubulären Inulinanreicherung kommt. Der Abfall der hohen Inulinkonzentrationen lief parallel mit einer beschleunigten intratubulären Passage bei beginnender Diurese aufgrund verstärkter Filtration oder erniedrigter tubulärer Resorption.

In unseren Versuchen kam es nach Hämatingabe zu einer irreversiblen Blutdrucksenkung.

Normalerweise beginnt die Filtration bei 40 mm Hg, um blutdrucklinear anzusteigen. Ab 90 mm Hg bleibt das Filtrat durch die Autoregulation der Niere konstant hoch.

Bei Hämatinvergiftung bestand eine Anurie bis 83 mmHg, eine Oligurie bis 110 mmHg. Bei Entblutunshypotonie fällt die Filtration unter 70 mmHg ab, um bei 50 mmHg zu sistieren, wie Gessler u. M. (1965) in ähnlichen Versuchsreihen zeigen konnten.

Durch die Wirkung des Hämatins setzt die Filtration erst bei einem um 30 mmHg höheren Blutdruck ein. Es wird bei der Hämatinvergiftung die Autoregulationsleistung der Niere geschädigt. Da sich für glomeruläre Veränderungen der Schockniere kein histologischer Anhalt bietet (Bohle 1966), kann dies ein Hinweis auf präglomeruläre Veränderungen sein. Nach Thureau u. Kramer (1964) u. Thureau u. M. (1960) ist die Autoregulation der Niere präglomerulär lokalisiert, sodaß ein Grund für die Verschiebung des Filtrationsbeginns in diesem Nephronabschnitt zu suchen ist.

In unseren Versuchen erfolgte mit Hämatin allein bei Blutdruckwerten von 40 - 60 mmHg nahezu keine Filtration, wie man aus den niedrigen Inulinkonzentrationen im Nierengewebe schließen kann. Man findet hier unter 2 mg Inulin/g Niere, welches sich aus dem Inulin im Nierenblut und im Interstitium zusammensetzt.

Hingegen fanden sich zwischen 60 und 80 mmHg hohe Gewebsinulinkonzentrationen. Dies weist auf eine vollständige tubuläre Resorption des stark verminderten Glomerulumfiltrats hin. Die ab etwa 80 mmHg einsetzende Oligurie wird erst bei 110 mmHg durch eine bemerkenswerte Diurese abgelöst.

Bei den mit Etacrynsäure behandelten Tieren begann die Diurese bereits bei einem Blutdruck von 67 mmHg. Da sich mit Einsetzen der Diurese die Inulinkonzentration in der Niere in dem Maß verringert, in welchem Inulin zu Ausscheidung gebracht wird, wurden im Blutdruckbereich über 67 mmHg etwa um die Hälfte niedrigere Inulinkonzentrationen als bei unbehandelten Tieren festgestellt. Die diuretische Wirkung der Etacrynsäure setzte bei einem Mindestfiltrat ein, zu dem ein Druck von 67 mmHg benötigt wurde.

Mit Hilfe des T/P-Quotienten konnten folgende Filtrationsverhältnisse gefunden werden:

Die Filtration beginnt nach Gabe von Etacrynsäure bei 50 mmHg, diese liegt in einem um 15 mmHg niedrigeren Bereich als bei den Kontrolltieren. Der T/P-Gipfel wird mit Etacrynsäurebehandlung ebenfalls bei 15 mmHg niedrigen Werten erreicht. Die Diurese setzt früher ein und erzielt wesentlich höhere Werte. Bei den anurischen Tieren mit Restfiltrat konnte ein Teil des Restfiltrats zur Ausscheidung gebracht werden. Wurde das Restfiltrat unterhalb von 67 mmHg weiter reduziert, konnte durch Etacrynsäure keine Diurese mehr erreicht werden. Die Unterschreitung einer Mindestkonzentration an Etacrynsäure im Primärharn könnte das Ausbleiben der bei normaler Filtration vorhandenen diuretischen Wirkung erklären.

Eine unseren Untersuchungen entsprechende Zunahme der glomerulären Filtration wird von Vorburger (1964, 1971), Buchborn u. M. (1964), Heidland u. M. (1969) und Summerskill (1966) berichtet.

Zusätzlich wurde von Birtch u. M. (1967) eine Erhöhung der Nierendurchblutung durch Etacrynsäure beobachtet.

Bei unseren Untersuchungen handelt es sich um kleine Filtratmengen. Bei sinkendem Glomerulumfiltrat kommt es durch Etacrynsäure zu einem Anstieg der fraktionellen Harnausscheidung (Deetjen 1969). Dies kommt zustande durch die proximale und distale Hemmung der Natriumrückresorption, welche zu einer Erhöhung der distalen Stromstärke führt.

Reubi und Vorburger (1966) stellten bei reduziertem Filtrat ebenfalls eine starke Hemmung der proximalen und distalen Natriumresorption fest. Bei Ratten fanden Deetjen u. M. (1967) eine relative Wirkungszunahme der Etacrynsäure in extrem eingeschränkten Filtratbereichen.

Aus der Arbeitsgruppe um Gessler untersuchte Seeger (1969) den Einfluß von Furosemid auf die Hämaturievergiftung bei Ratten.

Bei Furosemid-Gabe lag das Filtrat bei 70 mm Hg und erreichte erst bei 100 mm Hg den vollen ungeschüttelten Hämaturintiere. Es war ein um 25 - 30 mm Hg höherer Blutdruck notwendig, um das gleiche Filtrat zu filtern, als bei den Kontrollen.

Die diuretische Wirkung setzte erst bei einem Mindestfiltrat ein, das um 80 mm Hg erreicht wurde. Brenn (1971), aus derselben Arbeitsgruppe, konnte bei Mannit beobachten, daß dieses schon bei 60 mm Hg, einen ungeschüttelten Kontrollen gleichen Wert, zu verzeichnen war.

Dieses Mindestfiltrat lag in unseren Versuchen bei 67 mm Hg. Der Filtrationsbeginn nach Hämaturie lag bei 80 mm Hg deutlich unter dem von 70 mm Hg bei Furosemidgabe.

Abb. 5 zeigt die Filtrationsverhältnisse nach Hämaturievergiftung mit und ohne Verabreichung eines Furosemid bei Ratten anhand des T/P-Quotienten (T/P = Inulinkonzentration im Nierengewebe/Inulinkonzentration im Serum).

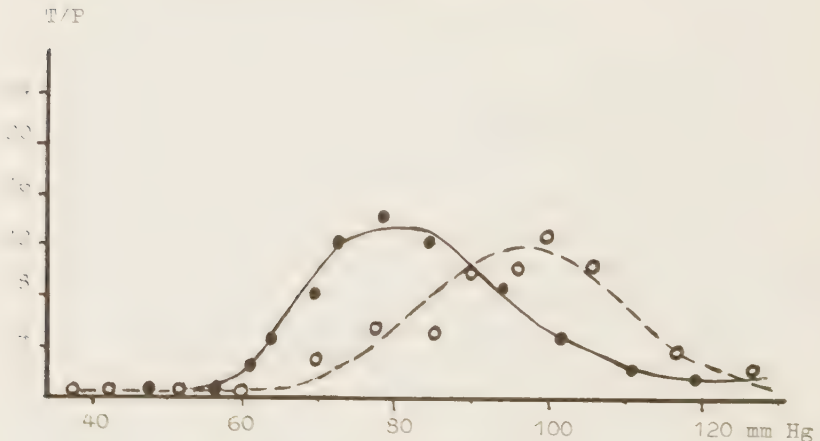


Abb. 5 ○ — Hämaturie und Furosemid ● — Hämaturie

Wir führen die Filtrationsverminderung bei Hämatinvergiftung auf eine praeglomeruläre Widerstandserhöhung zurück, die durch eine Konstriktion des vas afferens bedingt sein könnte.

Thurau und Schnermann (1964) untersuchten die Bedeutung des Renin-Angiotensin-Mechanismus für die Regulation des Glomerulumfiltrats mit Hilfe von Mikropunktionsuntersuchungen an Rattennieren. Sie fanden eine Filtrationsverminderung bei einer Erhöhung der Natriumkonzentration im Bereich der Macula-densa-Zellen. Der aufsteigende Teil der Henle'schen Schleife ist dabei ein wesentlicher Faktor zur Einstellung einer hypotonen Natriumkonzentration. Die Resorptionsfähigkeit dieses Nephronabschnitts ist sehr variabel (Giebisch u. M. 1964). Deshalb treten bei einer tubulären Schädigung, die hier ihren Angriffspunkt hat, hohe Natriumkonzentrationen auf. Dadurch könnte beim akuten Nierenversagen eine in der Niere praeglomerulär lokalisierte Vasokonstriktion erklärt werden. Durch eine Erhöhung der Diurese, wie wir sie in unseren Versuchen nach Etacrynsäuregabe beobachten konnten, wäre es möglich, daß die Natriumkonzentration im Bereich der Macula-densa-Zellen erniedrigt wird. Daraus ließen sich zumindest theoretisch die von uns getroffenen Feststellungen, daß die Filtration nach Hämatinvergiftung durch Etacrynsäure erst bei niedrigeren Blutdruckwerten sistiert, erklären.

Zu einer Filtrationsverminderung käme es also durch eine praeglomeruläre Widerstandserhöhung über eine Verminderung des Druckgefälles zum vas efferens. Dieses Druckgefälle ist Voraussetzung für das Bestehen einer Filtration. Theoretisch könnte auch eine Dilatation des vas efferens den Filtrationsdruck vermindern, jedoch ergeben sich für pathogenetische Veränderungen des vas efferens wie auch der filtrierenden Membranen keine genügenden Anhaltspunkte (Dalgaard 1962, Ruiz-Guinazu 1967).

Die Zusammenhänge zwischen dem Renin-Angiotensin-Mechanismus und dem Natriumhaushalt wurden in zahlreichen Tierexperimenten ebenso wie beim Menschen bestätigt (Ce-

loria u. M. 1963, Brown u. M. 1965, Capelli u. M. 1968)). Es wird ein natriumempfindlicher Rückkoppelungsmechanismus zwischen Tubulusflüssigkeit im Macula-densa-Gebiet und der Filtration im zugehörigen Glomerulum angenommen.

Eine Erhöhung der fröhdistalen Natriumkonzentration setzt über die Macula densa im juxta-glomerulären Apparat einen Reiz aus. Aus diesem entsteht durch Proteolyse Angiotensin I, durch Abspaltung eines Dipeptids das vasoconstrictorische Angiotensin II. Eine Reninausschüttung führt auf diesem Wege zu einer Erhöhung des Gefäßtonus und zum Blutdruckanstieg, dadurch greift sie in die renale Regulation ein. Durch Renin wird in der Folge die glomeruläre Filtration und der effektive renale Plasmastrom verringert. Mit der Abnahme des Glomerulumfiltrats sinkt der glomeruläre Natriumkonzentration im proximalen Tubulus und die Natriumausscheidung.

Bei einer Erhöhung der fröhdistalen Natriumkonzentration kommt es zu einer Abnehmender tubulärer Natriumresorption oder die Resorption hinter der Filtration zurückbleibt.

Wie kommt die Natriumkonzentration zu einer:

1. Wenn es zu einem Sauerstoffmangel durch eine Ischämie kommt, da die Natriumrückresorption mit hohem Sauerstoffverbrauch einhergeht (Schnermann, Nagel und Thirau 1966).

2. Bei einer veränderten Passagezeit im proximalen Tubulus (Schnermann, Nagel und Thirau 1966).

3. Bei einem Sauerstoffmangel (Kierholzer und Windhager 1964)

Den letzten Befunden von Thirau u. M. über den Einfluß des Renin-Angiotensin-Mechanismus in Abhängigkeit von der fröhdistalen Natriumkonzentration werden die folgenden Befunde entgegengesetzt.

Nach Thirau u. M. wird die Reninsekretion durch Barorezeptoren in den vasa afferentia der Nieren reguliert. Sinkt der Druck in den Nierenarterien ab, kommt es über eine Erregung dieser Rezeptoren zur Stimulation der Plasmanin-Aktivität. Während eine erhöhte Wandspannung der

Arteriolen eine erniedrigte Aktivität nach sich zieht.

Vander konnte 1964 an Hunden nachweisen, daß trotz Widerstandssenkung in den afferenten Arteriolen bei gleichzeitiger Diuretikagabe eine Erhöhung der Plasma-Renin-Aktivität ausbleibt. Er stellte deshalb die Macula-densa- oder Chemorezeptor-Theorie auf (1967), wonach einerseits ein Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität dann zu verzeichnen ist, wenn die Natriumkonzentration an der Macula densa absinkt, und es andererseits bei einer erhöhten Natriumkonzentration an der Macula densa zu einer Aktivitätserniedrigung kommt.

Brown (1966) und Meyer (1966) unterstreichen die Tatsache, daß die erniedrigte Natriumkonzentration an der Macula densa nicht als solche eine Reninstimulation bewirkt, sondern nur in Verbindung mit einer Volumenreduktion zu tragen kommt.

Durch Etacrynsäure kommt es infolge der Natriumrückresorptionshemmung im proximalen Tubulus und in der Henle-Schleife zu einer Erhöhung der Natriumkonzentration an der Macula densa, was eigentlich eine Verminderung der Plasma-Renin-Aktivität zur Folge haben müßte. Durch Untersuchungen von Endres u. M. (1969), Brown u. M. (1966), Rosenthal u. M. (1968) und Vander u. M. (1967) konnte aber das Gegenteil bewiesen werden. Siegenthaler u. M. (1963) erreichten durch Diuretika ebenfalls eine Stimulierung der Reninausschüttung.

Etacrynsäure bewirkt also eine Erhöhung der Plasma-Renin-Aktivität, die mit einer erhöhten Natriumkonzentration korreliert ist und von einer Erhöhung der Aldosteronsekretion gefolgt wird (Fraser u. M. 1965, Meyer u. M. 1966, Rosenthal u. M. 1968).

Gessler (1969) nimmt an, daß beim akuten Nierenversagen neben den von Thirau angeführten Rückkoppelungsmechanismen durch Osmo- oder Chemorezeptoren auch Volumenrezeptoren eine Rolle spielen. Durch Volumenverminderung und Blutverarmung an Ratten konnte Gessler eine schwere Form des akuten Nierenversagens feststellen. Während eine

Hämaturievergiftung ohne Salzverarmung und ohne Dehydratation erst bei 80 mmHg eine Anurie hervorruft, tritt diese bei isotonischer und hypotonischer Dehydratation schon bei 100 mmHg auf.

Will man die Wirkung von Etacrynsäure und damit die Wirkung der erhöhten Natriumausscheidung im Urin auf die Erhöhung der Plasma-Renin-Aktivität erklären, lassen die geschilderten Theorien im Stich. Die durch die verminderte Natriumresorption bedingte erhöhte Natriumkonzentration an der Macula densa müßte nämlich mit einer Verminderung der Plasma-Renin-Aktivität einhergehen, es ist aber das Gegenteil der Fall (Deetjen 1969). Demzufolge muß man in dieser Situation unabhängig von der Macula-Densa-Theorie einen Mechanismus annehmen, der für die Reninfreisetzung verantwortlich ist. Ob dieser Mechanismus hormoneller (Vander u. M. 1967) oder anderer Natur ist, muß vorläufig offen bleiben (Siegenthaler u. M. 1969).

Nach Vorburger (1971) ist die Wirkung von Etacrynsäure bei der akuten Anurie wegen des nicht vorhersehbaren Verlaufs schwierig zu beurteilen. Klinische Beobachtungen von Scheler (1969) sprechen dafür, daß es unter bestimmten Umständen gelingt, durch eine Kombination von Etacrynsäure und Aldosteron-Kalium den Übergang eines funktionellen Nierenversagens in ein organisches Nierenversagen zu verhindern.

Munck u. M. (1971) stellen die diuretische Wirkung der Etacrynsäure bei der Schockniere ebenfalls in Frage, da trotz Aufrechterhaltung einer gewissen Durchblutung die glomeruläre Filtration sistiert.

Möglicherweise gelingt es durch Etacrynsäure evtl. in Kombination mit Mannitinfusionen eine drohende intrarenale Oligoanurie zu beeinflussen. Dabei soll eine forcierte Diurese zustande kommen, indem Mannit osmotisch aktiv wirkt, und durch Etacrynsäure die Natriumkonzentration im Bereich der Macula densa gesenkt, die reflektorische Engstellung der vasa afferentia infolge verstärkter Reninbildung verhindert, und damit auch die tubuläre Passagezeit verkürzt

wird. Die von Birtch u. M. (1967) beobachtete Erhöhung der Nierendurchblutung würde dabei zusätzlich die Diurese positiv beeinflussen..

Unsere tierexperimentellen Untersuchungen erlaubten am Modell der Hämatinvergiftung einzelne Stadien des nephrotoxisch ausgelösten Nierenversagens nachzuahmen. Die Anurie entstand entweder durch Filtrationsstop oder durch eine vollständige tubuläre Resorption eines stark verminderten Filtrats.

Im Beginn des akuten Nierenversagens ist die Filtration vermindert. Toxische Substanzen können infolge verlängerter Passage Schädigungen im Tubulussystem setzen.

Mit Etacrynsäure konnte im Stadium der Oligoanurie bei einem von 67 mmHg an zu verzeichnenden Mindesfiltrat ein Einsetzen der Diurese beobachtet werden. Bei weiterer Abnahme der Filtration konnte keine Diurese mehr erzwungen werden. Die Filtration sistierte bei niedrigeren Blutdruckwerten, wenn Etacrynsäure gegeben wurde.

Zusammenfassung

Unsere vorliegenden Untersuchungen beschäftigen sich mit der Frage, ob Etacrynsäure bei experimenteller Anurie die Restfiltration beeinflußt und in welchem Ausmaß ein Restfiltrat zur Ausscheidung gebracht wird.

Eine Hämatinvergiftung bei Ratten führte zum Schock mit Blutdruckabfall. Dadurch konnte die Entstehung eines toxischen Nierenversagens gesehen werden.

Mit insgesamt 30 Ratten wurden zwei Versuchsreihen gebildet:

1. Bei 13 Ratten wurde durch Hämatininjektion ein dosisabhängiger Blutdruckabfall erzeugt.
2. Bei 17 Ratten wurde 20 min nach Blutdruckabfall 5 mg/kg Etacrynsäure injiziert.

Im Anschluß daran wurde allen Tieren über 90 min 1 %iges Inulin infundiert. Danach wurden die Inulinkonzentrationen

im Nierengewebe, Serum und Urin bestimmt.

Bei der Anurie ist eine Clearanceuntersuchung nicht möglich. Eine Messung des Filtrats war daher durch die Inulinbestimmung im Nierengewebe gegeben.

Bei einer Anurie mit Restfiltrat steigen die Inulinkonzentrationen im Nierengewebe auf hohe Werte an, bei einer Anurie durch Filtrationsstop sind diese sehr niedrig. Die glomeruläre Filtration ist direkt proportional der Inulinkonzentration im Nierengewebe. Bei einsetzender Diurese vermindert sich die Gewebsinulinkonzentration in dem Maße, in welchem Inulin ausgeschieden wird.

Als Parameter der Vergleichsuntersuchungen diene die Inulinkonzentration im Nierengewebe und ein T/P-Quotient (Nierengewebsinulinkonzentration/Seruminulinkonzentration).

Die Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnissen:

1. Die zu unseren Untersuchungen notwendige Blutdrucksenkung konnte in Abhängigkeit von der Hämatindosis erzielt werden.
2. Die Hämatinvergiftung führte zu einer Oligoanurie unter 110 mmHg und zu einer Anurie unter 83 mmHg.
3. Die diuretische Wirkung von Etacrynsäure setzte erst bei einem Mindestfiltrat ein, welches bei einem Blutdruck von 67 mmHg erreicht wurde. Bei niedrigeren Blutdruckwerten konnte keine Diurese erzielt werden.
4. Zur Feststellung von Filtrationsänderungen wurde anhand des T/P-Quotienten gezeigt, daß der Filtrationsbeginn bei den Hämatintieren bei 65 mmHg einsetzt, nach Etacrynsäuregabe bei 50 mmHg.
5. Durch Etacrynsäure konnte ein relativ hoher Anteil des Restfiltrats zur Ausscheidung gebracht werden.

Literaturnachweis

- Anderson, W.A.D., D.B. Morrison, E.F. Williams: Pathologic Changes following injections of ferrihemate (hematin) in dogs
Arch. Pathol. 33 (1942) 598 - 602
- Baer, J.E., H.F. Russo, J.K. Michaelson, K.H. Beyer:
A new class of diuretic - saluretic agents the α , β - unsaturated ketone derivatives of arylloxyacetic acids.
Pharmakologist: 4 (1962) 158
- Baer, J.E., Leidy H.L., Peytar A.M. and C.M. Jones:
Ethacrynic acid: Excretion and distribution in the dog.
Pharmacologist 5 (1963) 267
- Baker, S.L. and E. C. Dodds: Obstruction of the renal tubules during the excretion of hemoglobin.
J. Exper. Path. 6 (1925) 247
- Balint, P., A. Fekete, E. Szalay, I. Taraba: Einfluß der Narkose auf den Verlauf der akuten Niereninsuffizienz.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. exp. Path. 239 (1960) 497
- Baumann, K., H. Oelert, G. Rumrich, K. Ullrich: Ist Inulin zur Messung des Glomerulumfiltrates beim Warmblüter geeignet?
Pflügers Archiv 282 (1965) 238 - 241
- Beyer, K. H., Michaelson, J.K., H.F. Russo:
J. Pharmacol. exp. Ther. 147 (1965) 1
- Birtch, A.G., R.M. Zakheim, L.G. Jones:
Circulat. Res. 21 (1967) 869
- Bohle, A., Chr. Herfarth, H.J. Krecke: Beitrag zur Morphologie der Niere beim akuten Nierenversagen.
Klin. Wschr. 38 (1966) 152 - 164

- Brehm: Über den Einfluß von Mannit auf die Nierenfunktion bei experimenteller Anurie nach Hämatinvergiftung.
Inaugural-Dissertation Erlangen 1971
- Brest, D. N. et al.: Pharmacodynamic effects of a new diuretic drug, ethacrinic acid.
Am. J. Cardiol. 16 (1963) 99 - 105
- Brown, J.J., D.L. Davies, A. F. Lever, J. S. Robertson:
Influence of sodium deprivation and loading on the plasmarenin in man.
J. Physiol. (Lond.) 173 (1965) 408
- Brown, T.C., J.O. Davis and C.J. Johnston: Acute response in plasma renin and aldosterone secretion to diuretics.
Am. J. Physiol. 211 (1966) 437
- Buchborn, E., Anastasakis, S.:
Klin. Wschr. 42 (1964) 1127
- Buchhorn, E., H. Edel: Akutes Nierenversagen
In: Handbuch der Inneren Medizin, herausgegeben von H. Schwiégk, 8. Band, 2. Teil, 5. Auflage
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1968)
- Cannon, P.J., H. Heinemann, W.B. Stason, J.H. Laragh:
Ethacrinic acid. Effectiveness and mode of diuretic action in man.
Circulation 31 (1965) 5 - 18
- Capelli, J.P., L.C. Wesson, G.E. Aponte: The effect of sodium on renal renin and on glucose-6-phosphate-dehydrogenase in the kidneys, salivary glands and adrenal glands.
J. A. histochemical and biochemical study,
Nephron 5 (1968) 106
- Celoria, G.C., R. Puñe: Role of the granulation of the renal juxtaglomerular cells.
Acta physiol. lat.-amer. 17 (1963) 6

Corcoran, A. C. and H.I. Page:

Posttraumatic renal injury: summary of experimental observation.

Arch. Surg. 51 (1945) 93 - 101

Cortney, M.A., W. Nagel, K. Thureau: A micropuncture study of the relationship between flow-rate through the loop of Henle and sodium concentration in the early distal tubule.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 287 (1966) 286

Dalgaard, C.Z.: An electronmicroscopic study on glomeruli in renal biopsies taken from human shock kidney.

Lab. invest. 9 (1962) 364 - 366

Deetjen, P.: Micropuncture Studies of Diuretics in Rats

Proc. 3rd. int. Congr. Nephrol. Washington (1966), S. 19, Karger-Verlag (1967)

Deetjen, P., W.E. Büntig, K. Hardt and R. Rohde: Diuretic effect of Ethacrynic acid in the rat: A micropuncture Study of the relationship of site and mode of action.

Progress in Nephrology, G. Peters, Springer-Verlag (1969)

Deetjen, P.: The localization of transport processes in the nephron and their inhibition by diuretic agents as analyzed by micropuncture techniques.

In: "Renaler Transport und Diuretica", Hrsg. K. Thureau u. H. Jahrmarker, Springer-Verlag (1969)

Deetjen, P.: Der Einfluß der Diuretica auf die tubularen Transportvorgänge.

Klin. Pharmak. der Diuretica, Urban-Schwarzenberg, München-Berlin (1969)

Endres, P.W. Siegenthaler, K. Baumann, E. Gysline, H. Rubli, M. Schönbeck, P. Weidmann u. C. Werning:

Die Plasma-Renin-Aktivität im peripheren venösen Blut unter verschiedenen Stimulationsbedingungen.

Dtsch. med. Wschr. 94 (1969) 1049

- Fitz, A.E., W.M. Kirkendall, W.R. Wilson, J.M. Kioschos:
Clinical pharmacological effects of ethacrinic
acid.
Circulation 30 (1964) 76 - 77
- Fraser, R., V.H.T. James, J.J. Brown, P. Isaac, A.F. Lever
and J.I.S. Robertson: Effect of angiotension and
of frusemide on plasma aldosterone, corticos-
terone, cortisol and renin in man.
Lancet II, (1965) 989
- Foltz, E. L.: Preliminary clinical observations with an
aryloxyacetic acid diuretic.
Fed. Proc. 22 (1963) 598
- Gessler, U., V. Heinze: Vergiftung durch intravenöse Häma-
tininjektion.
Ztschrift. f.ges.exper. Med. 135 (1961) 237
- Gessler, U.: Experimentelle Untersuchung zur Entstehung der
akuten Anurie.
1. Symposium Gesellschaft Nephrologie (1962)
- Gessler, U.: Experimentelle Untersuchung zur Entstehung der
akuten Anurie.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 70 (1964) 668
- Gessler, U., D. Anders, M. Hüllmann: Experimentelle Unter-
suchungen zur Entstehung der akuten Anurie beim
hämorrhagischen Kollaps.
Klin. Wschr. 43 (1965) 765
- Gessler, U. K. Schröder: Experimental Studies on the GFR
during Acute Anuria.
III. Int. Cong. Nephrology, Washington (1966)
- Gessler, U., A. Loreth, K. Schröder, M. Steinhausen:
Experimentelle Untersuchung über die glomeruläre
Filtration anurischer Ratten nach Hämatinvergiftung.
Klin. Wschr. 44 (1966) 628
- Gessler, U.: Pathogenese, Differentialdiagnose und Therapie
des akuten Nierenversagens.
Ärztl. Fortbildung 16 (1968) 196

- Gessler, U.: Diskussionsbeitrag in: Renaler Transport und Diuretica.
Springer, Heidelberg (1969) S. 184
- Giebisch, G., R.M. Klose and E.E. Winhager: Micropuncture study of hypertonic sodium chloride loading in the rat.
Amer. J. Physiol. 185 (1967) 430
- Goldberg, M., D.K. McCurdy, E.L. Foltz, L.W. Bluemle: Effects of ethacrinic acid (a new saluretic agent) on renal dilution and concentrating mechanism: Evidence for site of action in the loop of Henle.
J. Clin. Invest. 43 (1964) 201 - 216
- Hanzelik, E., Peppercorn, M.:
Lancet (1969) I. 416
- Heidland, A., K. Klütsch, F. Suzuki: Nierenhämodynamik, Wasser- und Elektrolytausscheidung nach 4-Chlor-N-(2-furylmethyl)-5-Sulfamonyl-anthranilsäure.
Arzneimittel-Forsch. 14, Nr. 6 (1964) 713 - 716
- Heidland, A., K. Klütsch, H. Hennemann, U. Löwenstein, H.J. Kuschke: Der Einfluß von Diuretica auf die fraktionelle Flüssigkeits- und Elektrolytexcretion bei eingeschränkter Nierenfunktion.
Renaler Transport und Diuretica, Springer, Heidelberg (1969) S. 395 - 402
- Heidland, A., Klütsch, K., Moormann, A., H. Hennemann:
Dtsch. med. Wschr. 94 (1969) 1568
- Heilmeyer, L.: Medizinische Spektrophotometrie
Jena, Fischer (1933)
- Hierholzer, K., E. Windhagen: Transtubuläre Potentialdifferenzen und intratubuläre Natrium-Konzentrationen in der Niere adrenaletomierter Ratten.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 279 (1964) 426
- Komorn, R.M. and Cafruny, E.J.: Ethacrinic acid: Diuretic property Coupled to reaction with sulfhydryl groups of renal cells, Science 143: 133 - 134 (1964)

- Kramer K. und P. Deetjen: Hämorrhagischer Schock und akutes Nierenversagen.
In: Akutes Nierenversagen, I. Symposium d. Ges. f. Nephrologie, S. 64, Thieme, Stuttgart (1962)
- Little, J. M.: A modified diphenylamine procedure for the determination of inuline.
J. biol. Chem. 180 (1949) 747
- Mac Gaffey, K., Lezotte L.A., J.Y. Snyder, E.W. Moore and H. Jick: Ethacrynic acid: A drug which abolishes the concentrating ability of the kidney, Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 116: (1964) 11 - 16
- Matz, G.J., Naunton, R.:
J. Amer. med. Ass. 206 (1968) 2119
- Melvin, K. E.W., R.O. Farrelly and J.D.K. North:
Ethacrynic acid: a new oral diuretic.
Brit. M. J. 1: (1963) 1521 - 1524
- Meyer, P., J. Menard, J.M. Alexandre and B. weil:
Correlations between plasma renin, hematocrit, and natriuresis.
Rev. Canad. Biol. 25 (1966) 111
- Müller, P., F. Schaub: Experimentelle und klinische Untersuchungen mit Etacrinsäure, einem chemisch neuartigen Diuretikum.
Klin. Wschr. 42, 958 - 965 (1964)
- Munck, O., J. Ladegoged, F. Pedersen: Distribution of blood flow in the kidney in acute renal failure.
In: Pathogenese und Klinik des akuten Nierenversagens, S. 1 - 7, Hrsg. Gessler, U. Schröder, Weidinger. Georg Thieme, Stuttgart (1971)
- Muschawek, R., P. Hajdu: Die salidiuretische Wirksamkeit der 4-Chlor-N-(2-furylmethyl)-5-sulfamoyl-anthranilsäure.
Arzneimittel-Forsch. 14, No. 1, p. 44 - 47 (1964)
- Nash, W. L., W.R. Wilson, J.M. Kioschos, W.M. Kirkendall:
Hemodynamic and renal effects of 2 - 3 dichloro - 4 - phenoxyacetic acid (MK - 595).
Clin. Res. 11, 249, April (1963)

- Noltenius, H.: Histologische Befunde an Nierenpunktaten zur Rückbildung des akuten Nierenversagens.
In: Akutes Nierenversagen. Herausgeg. von Sarre-Rother, Thieme Stuttgart (1962) S. 27
- Oliver, J.: The spectrum of structural changes in acute renal failure.
Intern. Nierensymp., Würzburg 1960, S. 128
Herausgeg. von Wollheim, E., Thieme, Stuttgart
- Peck, H.M., McKinney, S.E. and Re.E. Zwickey: The toxicologic evaluation of ethacrynic acid.
Fed.Proc. 23 (1964) 438
- Pillay, V.K.G., F.D. Schwartz, R. Kark, K. Aimi:
Lancet (1969) I, 77
- Ponfick, E.:
Virchow's Archiv für path. Anatomie 62 (1875) 273
- Sarre, H.: Endotoxisch bedingte Funktionsstörungen
Verl. dtsh. Ges. Inn. Med. 65, Kongress, 269
(1959)
- Schröder, K.: Experimentelle Untersuchung zur Nierenfunktion bei Hämatinvergiftung.
Inaug. Dissert. Freiburg (1964)
- Schubert, G.E.: Pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens.
Pathogenese und Klinik des akuten Nierenversagens, Herausgeg. von U. Gessler, K. Schröder, H. Weidinger.
Thieme, Stuttgart (1971) 50 - 62
- Reubi, F. und C. Vorburger: Wirkung der Diuretica bei eingeschränkter Nierenfunktion.
Diureseforschung IV. Symp. Freiburg (1966)
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Richards, A.N., B.B. Westfall and P.A. Bott: Experiments concerning the possibility that inulin is secreted by the renal tubules.
Amer. J. Physiol. 123 (1938) 281

- Rosenfeld, S. and A.L. Sellers: Pressure-flow studies in the isolated artificial heart-lung perfused mammalian kidney.
Amer. J. Physiol. 199 (1960) 499 - 502
- Rosenthal, J., R Boucher, W. Nowaczynski and J. Genest:
Acute changes in plasma volume, renin activity, and free aldosterone levels in healthy subjects following furosemide administration. Canad. J. Physiol. Pharmacol. 46 (1968) 85
- Ruiz-Guinazú, A., J.B. Coelho, R.A. Paz: Methemoglobin-Induced Acute Renal Failure in the Rat. In vivo Observation, Histology and Micropuncture Measurement of Intratubular and Postglomerular-Vascular Pressures. Nephron 4 (1967) 257 - 275
- Schirrmeyer, J., H. Willmann: Über die Harnsäure und andere Clearances nach intravenöser Gabe von Furosemid beim Menschen.
Klin. Wschr. 42 Nr. 13, p. 623 - 626 (1964)
- Schnermann, J.W. Nagel, K. Thürau: Weitere Befunde zur Funktion des juxtaglomerulären Apparates in der Warmblüterniere.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 83 (1965) 470
- Schnermann, J., W. Nagel, K. Thürau: Die fröhdistale Natriumkonzentration in Rattennieren nach renaler Ischämie und hämorrhagischer Hypotension.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 287 (1966) 296
- Schultz, E.M., E.J. Cragoe, J.W. Bicking, W.A. Bolhofer, J.M. Sprague: α, β -unsaturated ketone derivatives.
J. Med. Pharm. Chem. 5 (1962) 660 - 662
- Scheler, F.: Anwendung von Saluretika bei Niereninsuffizienz.
Klin. Pharmakologie der Diuretika, Urban-Schwarzenberg (1969) 83 - 92

- Seeger, V.: Über den Einfluß von Furosemid auf die Restfiltration bei experimenteller Anurie nach Hämating Vergiftung.
Inaugural-Dissertation, Erlangen (1963)
- Siegenthaler, W.: Klinische Syndrome mit Hyperaldosteronismus unter besonderer Berücksichtigung pathogenetischer Gesichtspunkte. Schweiz. med. Wschr. 93 (1963) 1803
- Siegenthaler, W., C. Werning, K. Baumann, M. Schönbeck, E. Gysling, P. Weidmann: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System mit besonderer Berücksichtigung seines Funktionszustandes unter dem Einfluß von Diuretika.
Klinische Pharm. der Diuretika, Urban-Schwarzenberg, München-Berlin (1969)
- Smith, H.W.: The Kidney Structure and function in health and disease.
Oxf. Univ. Press. New York (1955)
- Steinhausen, M.: Mikrozirkulation von Lissamyingrün an der Nierentubuli.
Unterrichtsfilm 1006 b, Institut für den wiss. Film, Göttingen (1965)
- Sixerskill, W.H.J.:
Gastroenterology 51 (1966) 94
- Tobian, A.: Sodium renal arterial distension and the juxtaglomerular apparatus.
Canad. med. Ass. J. 90 (1964) 160
- Tobian, A.: Renin release and its role in renal function and the control of the salt balance and arterial pressure.
Fed. Proc. 26 (1966) 43
- Thirau, K., P. Deetjen u. K. Kræmer: Hämodynamik des Nierenmarks.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 270 (1960) 277
- Thirau, K. und P. Deetjen: Die Diurese bei arteriellen Drucksteigerungen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 247 (1962) 567

- Tharaud, K., P. Deergjen und J. Ranke: Tubulusdruck und Harnausscheidung der Fattenniere im hämorrhagischen Zustand.
Klin. Wochenschr. 41. Symp. ges. Nephrol.
1964, Thieme-Verlag, Stuttgart (1962)
- Tharaud, K. J. K. Kramer: Weitere Untersuchungen zur myogenen Natur der Autoregulation des Nierenkreislaufs.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 269 (1964) 277
- Tharaud, K., J. Schnermann: Regulierung des Einzelnephronfiltrates durch Veränderung der Elektrolytzusammensetzung im Nephronabschnitt der Macula densa.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 281 (1964) 86
- Tharaud, K., M. Wille: Mikropunktionsversuche zur Funktion des juxtaglomerularen Apparates an der Warmblüter-Niere.
Klin. Wochenschr. 1964
Nationale und Pathologische Funktionen des Nierenapparates. K.J. Ullrich, K. Hierholzer, Verl. Hans Huber, Bern u. Stuttgart (1965)
- Tharaud, K., J. Schnermann: Die Natriumkonzentration an den Macula-densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulärfiltrat (Mikropunktionsversuche)
Klin. Wochenschr. 43 (1965) 410
- Tharaud, K. und K.H. Jaraisch: Untersuchungen zum Problem der Harnkonzentrierung und Harnverdünnung.
Pflügers Arch. 262 (1956) 527 - 550
- Tharaud, K., B. Wille: Control of renin secretion in the anesthetized dog.
Amer. J. Physiol. 207 (1964) 537
- Tanzer, A.G.: Control of renin release.
Physiol. Rev. 47 (1967) 359
- Tanzer, A.G. und J.B. Luciano: Effects of mercurial diuresis and acute sodium depletion on renin release in dog.
Amer. J. Physiol. 212 (1967) 651

- Vander, A.J. and J. R. Luciano: Neural and humoral control of renin release in salt depletion. Circulation Res. Suppl. II-69 (1967)
- Van Slyke, D.D.: The effects of shock on the kidney. Ann. intern. Med. 28 (1948) 701
- Vorburger, C.: Die akute Wirkung des Diuretikums Furosemid auf das Glomerulumfiltrat, die renale Hämodynamik, die Wasser-, Natrium-, Chlorid- und Kaliumausscheidung auf den Sauerstoffverbrauch der Nieren. Klin. Wschr. 42, Nr. 17 p. 833 - 839 (1964)
- Vorburger, C.: Diuretica bei eingeschränkter Nierenfunktion: Der Int. S. 345 - 351, 12. Jahrgang, 2. Zusatzheft (1971)
- Welt, L.G., D.V.N. Goddier, J.H. Laragh, W.A. Abele, W.H. Meroney: Site of saluretic action of an organic compound. J. App. Physiol. 6 (1953) 134 - 138
- Zollinger, H. U.: Anurie bei Chromoproteinurie. Thieme-Verlag, Stuttgart (1952)
- Zollinger, H.U.: Niere und ableitende Harnwege. W. Doerr, E. Uehlinger: Spezielle pathologische Anatomie, Band 3, Springer-Verlag (1966), s. 46 ff.

Lebenslauf

Am 2. Mai 1946 wurde ich als Sohn des Friseurmeisters Johann Dillinger und seiner Ehefrau Rosa, geb. Götzberger, in Passau geboren.

Von 1952 an besuchte ich 4 Jahre die Volksschule. 1956 trat ich in die Oberrealschule Passau, jetzt Adalbert-Stifter-Gymnasium, ein. Dort erhielt ich 1965 das Reifezeugnis.

Im Anschluß daran begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Erlangen-Nürnberg, legte dort im Juli 1966 das Vorphysikum, im März 1968 das Physikum und im August 1971 das Medizinische Staatsexamen ab.

Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent an der 4. Med. Klinik der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg tätig.

Johann Dillinger

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hög, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990